

Das Verhalten
des Katecholamingehaltes der
Nebennieren unter Phenylbutazon

von

IRMGARD BIECHELE

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
(Direktor: Professor Dr. W. Seitz)

Das Verhalten des Katecholamingehaltes der
Nebennieren unter Phenylbutazon

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von
Irmgard Biechele
aus
Straubing
1959

3349/60

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität München

Referent: Professor Dr. W. Seitz

Dekan: Professor Dr. K. Kolle

Tag der mündlichen Prüfung:

25. JUNI 1959

Meinem Vater

Inhaltsverzeichnis

Problematik	5
Eigene Untersuchungen	10
Methodik	10
Versuchsreihen	11
Statistische Auswertung	15
Diskussion	20
Zusammenfassung	23
Literaturverzeichnis	25

Problematik

In früheren Versuchen von Mathies und Mitarbeitern¹⁻¹² wurde gezeigt, daß die Wirkung hyaluronidasehemmender Substanzen (Salicylate, Phenylbutazon, Chloraethylbenzmethoxazon, Glucocorticoide und Moorbäder) an die Anwesenheit der Nebenniere gebunden ist. Domenjoz¹ konnte an Beispielen der Salicylate und des Phenylbutazons zeigen, daß die bei intakten Ratten nachweisbare Abnahme der Ascorbinsäure und des Cholesterins bei hypophysektomierten Tieren ausbleibt. Nach Untersuchungen von Mathies und Mitarbeitern¹⁻¹² ist aber bei hypophysektomierten Ratten der hyaluronidasehemmende Effekt erhalten. Da die Ascorbinsäure- und Cholesterindepletion als Ausdruck der inkretorischen Funktion der Nebennierenrinde zu werten ist, muß aus den genannten Versuchen gefolgert werden, daß die Hyaluronidasehemmung nicht an eine Nebennierenrinden-Funktion gekoppelt ist. Es blieb demnach anzunehmen, daß der Wirkungsmechanismus der Hyaluronidasehemmung auf eine Nebennierenmark-Funktion, vermutlich durch Ausschüttung der Mark-Katecholamine, Adrenalin und Noradrenalin oder eines dieser beiden Hormone, beruht. Diese Vermutung konnte durch weitere Versuche bestätigt werden, in denen die Hyaluronidasehemmung durch Natriumsalicylat, Prednisolon und Moorbäder ausbleibt, wenn vorher Ergotamin-tartrat injiziert wurde (Schmidt¹⁴, Poulantzas¹⁵, Lingnau¹⁶). In Versuchen von Mathies^{17-19, 7,6}, v. Kuelpach²⁰, Kaiser²¹, Wiesmüller²² und v. Werther²³ wurde versucht, durch Bestimmung des Gehaltes der Nebennieren an Katecholaminen die vermutete Ausschüttung der Nebennierenmark-Hormone nach Applikation von Acetylsalicylsäure, Moorbädern, Hydrocortison und Chloraethylbenzmethoxazon sichtbar zu machen. Am eindeutigsten geben die erhobenen Befunde nach Acetylsalicylsäure und Hydrocortison die hier vorliegenden Verhältnisse wieder (Tabelle 1,2, Abbildung 1). Auch der Katecholamingehalt nach Chloraethylbenzmethoxazon (Tabelle 3, Abbildung 1) zeigt einen ähnlichen Kurvenverlauf. In Anbetracht der Tatsache, daß eine Abnahme des Katecholamingehaltes der Nebenniere aus Ausschüttung und gleichzeitiger Neubildung resultiert, kann nur die quantitative Aussage gemacht werden, daß die Ausschüttung unter den geprüften Substanzen mindestens die Differenz von Normalgehalt und tiefstem Kurvenwert beträgt. Die an-

Versuchsreihe	Tierzahl N	Katecholamingehalt beider Nebennieren in γ bezogen auf 100 g Rattengewicht $\bar{x}$
Unbehandelte Kontrolltiere	10	22,474
20 Minuten nach Acetylsalicyl- säure	10	19,446
30 Minuten nach Acetylsalicyl- säure	10	18,413
60 Minuten nach Acetylsalicyl- säure	10	18,808
90 Minuten nach Acetylsalicyl- säure	10	19,193
120 Minuten nach Acetylsalicyl- säure	10	15,695
180 Minuten nach Acetylsalicyl- säure	10	19,987
30 Minuten nach physiol. NaCl- Lösung	10	22,259
120 Minuten nach physiol. NaCl- Lösung	10	19,138

Tabelle 1

Katecholamingehalt der Nebennieren
unter 50 mg Acetylsalicylsäure/100 g s.c.

Versuchsreihe	Tierzahl N	Katecholamingehalt beider Nebennieren in μ bezogen auf 100 g Rattengewicht $\bar{x}$
Unbehandelte Kontrolltiere	10	22,474
30 Minuten nach Hydrocortison	10	21,238
60 Minuten nach Hydrocortison	10	19,058
90 Minuten nach Hydrocortison	10	18,646
120 Minuten nach Hydrocortison	10	15,892
180 Minuten nach Hydrocortison	10	20,117
120 Minuten nach Lösungsmittel	10	19,841

Tabelle 2

Katecholamingehalt der Nebennieren
unter 5 mg Hydrocortison/100 g s.c.

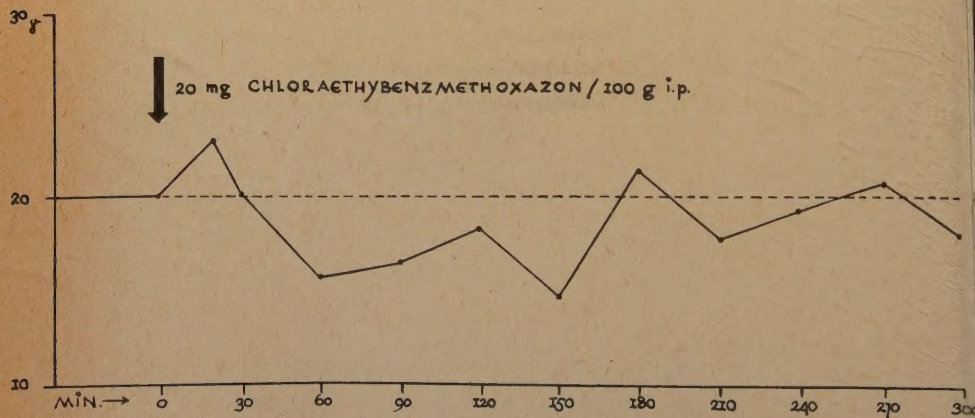
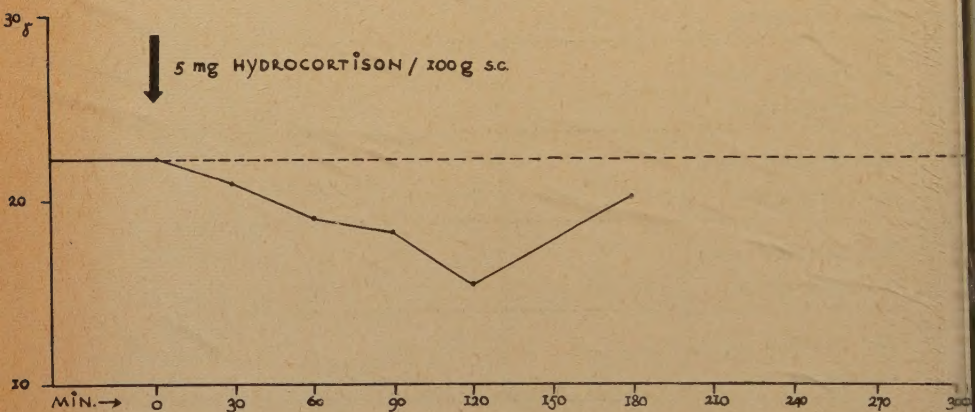
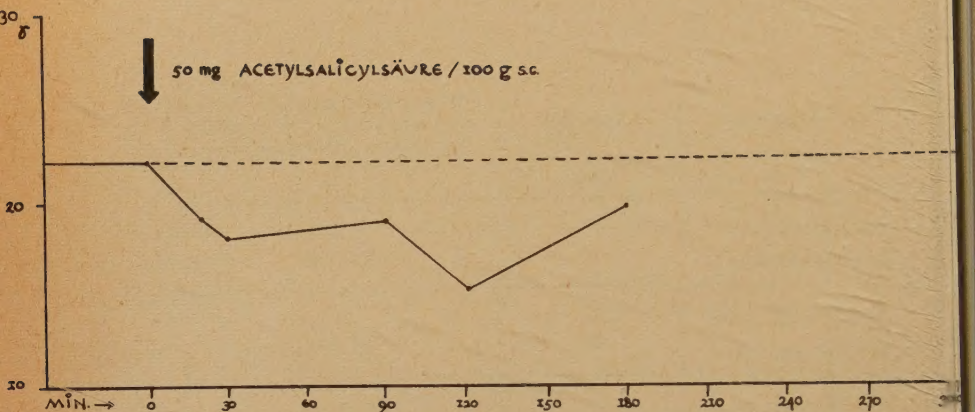


ABBILDUNG I

Versuchsreihe	Tierzahl	Katecholamingehalt beider Nebennieren in μ bezogen auf 100 g Rattengewicht
	N	$\bar{x}$
Unbehandelte Kontrolltiere	6	20,0
20 Minuten nach Chlor- aethylbenzmethoxazon	4	23,3
30 Minuten nach Chlor- aethylbenzmethoxazon	4	20,1
60 Minuten nach Chlor- aethylbenzmethoxazon	4	15,9
90 Minuten nach Chlor- aethylbenzmethoxazon	4	16,7
120 Minuten nach Chlor- aethylbenzmethoxazon	4	18,6
150 Minuten nach Chlor- aethylbenzmethoxazon	4	14,9
180 Minuten nach Chlor- aethylbenzmethoxazon	4	21,7
210 Minuten nach Chlor- aethylbenzmethoxazon	4	17,9
240 Minuten nach Chlor- aethylbenzmethoxazon	4	19,1
270 Minuten nach Chlor- aethylbenzmethoxazon	4	20,8
300 Minuten nach Chlor- aethylbenzmethoxazon	4	18,2
150 Minuten nach Lösungsmittel	4	19,5

Tabelle 3

Katecholamingehalt der Nebennieren unter
20 mg Chloraethylbenzmethoxazon/100 g i. p.

gewandte Methode von Brügge mann, Karg und Käppeler²⁴ läßt nur Rückschlüsse auf den Gesamtkatecholamingehalt zu, da Adrenalin und Noradrenalin gemeinsam erfaßt wurden. Im Hinblick auf die vorliegende Fragestellung erscheint jedoch die Trennung in Adrenalin und Noradrenalin nicht nötig, da nach Versuchen von Scheufele²⁵ beide Katecholamine in gleicher Dosierung den gleichen Effekt im Hinblick auf die Hyaluronidasehemmung erzielen.

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob Phenylbutazon die gleichen Effekte bezüglich des Katecholamingehaltes der Nebennieren erzielt. Es wurde bereits erwähnt, daß nach den vorangegangenen Versuchen anzunehmen ist, daß auch nach Phenylbutazon die Hyaluronidasehemmung an eine Katecholaminausschüttung aus dem Nebennierenmark gebunden ist.

Eigene Untersuchungen

Durch diese Untersuchungen sollte festgestellt werden, welchen Einfluß Phenylbutazon auf den Adrenalingehalt der Nebennieren hat.

Methodik

Die Methodik der Bestimmung wurde von Brügge mann, Karg und Käppeler²⁴ übernommen. Die Versuche wurden einheitlich an männlichen Ratten im Gewicht von 75 bis 120 g durchgeführt. Nach Dekapitation der Tiere wurden die Nebennieren entnommen, sorgfältig präpariert und anschließend gewogen. Dann wurden beide Nebennieren eines Tieres in ein trockenes 10 ml Zentrifugenglas gegeben, das mit 5,0 ml 4% Trichloressigsäure beschickt war und mit ca. 100 mg Celite 535 und etwas Quarzsand solange mit einem Glaspistill zerrieben, bis eine homogene Suspension vorhanden war. Die so erhaltene Aufschwemmung wurde durch einen Glasfilter 3G3 mit Unterdruckfiltriergerät abgesaugt. 2 ml des Filtrats wurden in einem Reagenzglas vorgelegt, mit 0,1 ml Bromwasser (gesättigte Lösung: 3,5 g auf 100 ml Aqua dest.) versetzt und das Ganze kurz durchgeschüttelt. Innerhalb 5-10 Sekunden mußte 0,1 ml Anilin (3 Vol% in 9n H_2SO_4) hinzugefügt werden. Nach sofortigem Schütteln wurde 0,5 ml Dinitrophenylhydrazin (in 2% Lösung von 9n H_2SO_4) hinzugefügt. Unter Kühlung im kalten Wasserbad wurden 5,0 ml 70% H_2SO_4 dazugegeben und wieder geschüttelt. Dann wurde noch weitere fünf Minuten im Wasserbad gekühlt. Zur Ermittlung eines Blindwertes wurde der gleiche Versuch in der oben beschriebenen Weise ohne

Nebennieren durchgeführt und die Extinktion der Lösung mit den Nebennieren im Elko II-Photometer mit Filter 530 m μ gegen diesen Blindwert gemessen.

Die erhaltenen Extinktionswerte mußten auf Gesamtkatecholamine umgerechnet werden, was mit Hilfe einer Eichkurve (Abbildung 2) geschah. Hierzu wurde das oben beschriebene Verfahren auf eine 1-Adrenalinlösung bekannten Gehalts angewandt. Durch mehrmaliges Überprüfen der Eichkurve während der Versuche war die Gewähr für richtige Bezugswerte gegeben.

An Hand dieser Eichkurve war der Katecholamingehalt der Nebennieren zu bestimmen. Der Gehalt beider Nebennieren wurde auf 100 g Tier umgerechnet. Hökfelt²⁶ empfiehlt, den Katecholamingehalt nicht auf Nebennierengewicht sondern auf Tiergewicht umzurechnen. Nach Hökfelt²⁶ ist der Katecholamingehalt einigermaßen proportional dem Körpergewicht, während dieses beim Nebennierengewicht nicht zutrifft, da individuell zwar das Gewicht des Nebennierenmarkes gleich, das der Nebennierenrinde aber verschieden ist.

Es wurden jeweils 10 mg Phenylbutazon/100 g Körpergewicht subcutan injiziert. Die Dekapitation und Entnahme der Nebennieren erfolgte nach Intervallen von 30 bis 300 Minuten nach Phenylbutazon-Injektion.

1. Versuchsreihe

Bei unbehandelten Tieren wurde der Normalgehalt an Katecholaminen (Adrenalin und Noradrenalin) der Nebennieren bestimmt. Als Mittelwert ergaben die Versuche einen Katecholamingehalt von 20,63 μ g/100 g Tier (Tabelle 4 und 14).

2. Versuchsreihe

In dieser Versuchsreihe wurde der Katecholamingehalt beider Nebennieren zu verschiedenen Zeiten nach Injektion von 10 mg Phenylbutazon/100 g Tier s.c. ermittelt

- a) 30 Minuten nach der Injektion fand sich ein Katecholamingehalt von 26,36 μ g/100 g Tier (Tabelle 5 und 14).
- b) Nach 60 Minuten betrug der Katecholamingehalt im Mittel 20,04 μ g/100 g Tier (Tabelle 6 und 14).
- c) 90 Minuten nach der Phenylbutazon-Injektion ging der Katecholamingehalt weiter auf 19,3 μ g/100 g Tier zurück (Tabelle 7 und 14).

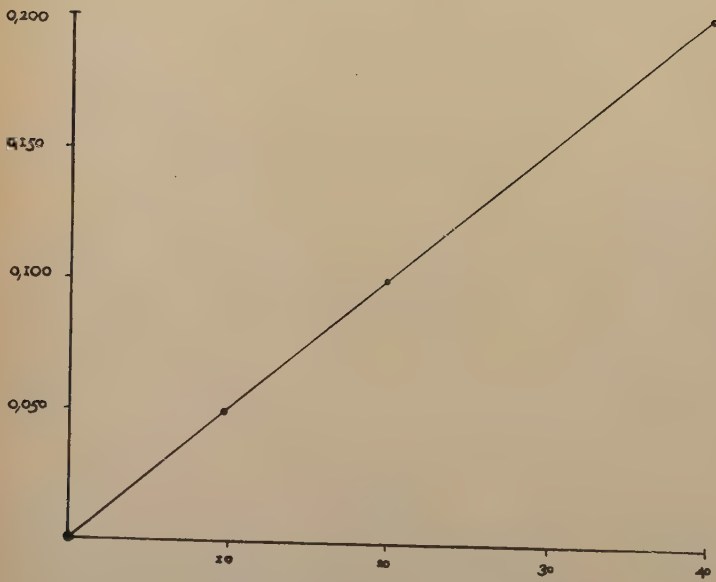


ABBILDUNG 2 EICHKURVE

Vers. Nr.	Tiergewicht in g	Gewicht d.li.NN in mg	Gewicht d.re.NN in mg	Katecholamingehalt beider NN in γ	Katecholamingehalt beider NN in γ bezogen auf 100 g Tiergew.
1	89	10,6	10,1	18,2	20,4
2	102	8,7	8,0	18,4	18,0
3	109	9,7	8,5	23,2	21,2
4	107	5,6	4,8	21,6	20,2
5	106	10,2	8,8	21,8	20,5
6	95	9,9	9,3	22,4	23,5
Arithmetisches Mittel				$\bar{x}$	20,60

Tabelle 4

Katecholamingehalt der Nebennieren unbehandelte Ratten

Vers. Nr.	Tiergewicht in g	Gewicht d.li.NN in mg	Gewicht d.re.NN in mg	Katecholamingehalt beider NN in γ	Katecholamingehalt beider NN in γ bezogen auf 100 g Tiergew.
7	81	9,0	9,0	22,2	27,4
8	85	7,0	7,5	24,8	29,1
9	78	10,5	9,5	18,6	23,8
10	92	8,6	7,9	24,8	26,9
11	103	10,6	9,3	25,4	24,6
Arithmetisches Mittel				$\bar{x}$	26,36

Tabelle 5

Katecholamingehalt der Nebennieren 30 Minuten nach s.c. Injektion von 10 mg Phenylbutazon pro 100 g Rattengewicht

Vers. Nr.	Tiergewicht in g	Gewicht d.li.NN in mg	Gewicht d.re.NN in mg	Katecholamingehalt beider NN in γ	Katecholamingehalt beider NN in γ bezogen auf 100 g Tiergew.
12	95	9,5	8,5	20,8	21,8
13	101	9,5	8,5	22,0	21,7
14	83	9,1	8,0	14,8	17,8
15	112	11,5	10,5	22,2	19,8
16	96	9,1	9,0	18,4	19,1
Arithmetisches Mittel				$\bar{x}$	20,04

Tabelle 6

Katecholamingehalt der Nebennieren 60 Minuten
nach s.c. Injektion von 10 mg Phenylbutazon
pro 100 g Rattengewicht

Vers. Nr.	Tiergewicht in g	Gewicht d.li.NN in mg	Gewicht d.re.NN in mg	Katecholamingehalt beider NN in γ	Katecholamingehalt beider NN in γ bezogen auf 100 g Tiergew.
17	98	13,0	13,5	19,9	20,2
18	120	14,0	12,3	23,2	19,3
19	105	16,5	9,5	19,0	18,1
20	117	12,4	9,6	22,4	19,1
21	102	11,0	10,5	20,2	19,8
Arithmetisches Mittel				$\bar{x}$	19,30

Tabelle 7

Katecholamingehalt der Nebennieren 90 Minuten
nach s.c. Injektion von 10 mg Phenylbutazon
pro 100 g Rattengewicht

- d) 120 Minuten nach Behandlung ergab sich ein mittlerer Katecholamingehalt von $23,96 \text{ } \mu\text{g}/100 \text{ g Tier}$ (Tabelle 8 und 14).
- e) Nach 150 Minuten stieg der Katecholamingehalt der Nebennieren auf $24,92 \text{ } \mu\text{g}/100 \text{ g Tier}$ an (Tabelle 9 und 14).
- f) 180 Minuten nach der Injektion wurde mit einem Wert von $28,98 \text{ } \mu\text{g}/100 \text{ g Tier}$ der höchste Katecholamingehalt gefunden (Tabelle 10 und 14).
- g) Nach 210 Minuten fiel der Katecholamingehalt auf einen mittleren Wert von $27,04 \text{ } \mu\text{g}/100 \text{ g Tier}$ ab (Tabelle 11 und 14).
- h) 240 Minuten nach der Injektion lag der Katecholamingehalt wieder tiefer bei $19,73 \text{ } \mu\text{g}/100 \text{ g Tier}$ (Tabelle 12 und 14).
- i) 300 Minuten nach der Injektion wurde ein Katecholaminwert von $20,24 \text{ } \mu\text{g}/100 \text{ g Tier}$ gefunden (Tabelle 13 und 14).

Die gefundenen Katecholaminwerte aller Untersuchungen wurden in Abbildung 3 graphisch dargestellt.

Statistische Auswertung der Versuchsergebnisse:

Für die statistische Auswertung der Versuchsergebnisse gingen wir von der Annahme aus, die zum Zeitpunkt t nach s.c. Gabe von 10 mg Phenylbutazon gemessenen Werte des Katecholamingehaltes der Nebennieren der Versuchstiere, seien eine Stichprobe aus einer Normalverteilung mit dem Mittelwert m_t und der Varianz σ_t^2 . Als Schätzwerte für die Parameter dieser Normalverteilung stehen der Stichproben-Mittelwert $\bar{x}_t$ und die Stichproben-Varianz s_t^2 der zum Zeitpunkt t vorgenommenen Messungen zur Verfügung. In Tabelle 14 sind diese Schätzwerte zusammengestellt. (N ist die Zahl der untersuchten Tiere). Eine Prüfung der Homogenität der Stichproben-Varianzen mittels des Bartlett-Test ergibt, bei $n = 9$ Freiheitsgraden, einen Wert $\chi^2 = 7,811$, der die 5% Sicherheitsgrenze der zugehörigen Chi-Quadrat-Verteilung nicht überschreitet. Die Stichproben-Varianzen können daher als Schätzungen einer gemeinsamen Varianz σ^2 angesehen werden, für die als beste Schätzung das gewogene Mittel aus den Stichproben-Varianzen anzusehen ist. Es war somit zulässig, weiterhin anzunehmen, daß sich die zu verschiedenen Zeitpunkten gehörigen Normal-Verteilungen höchstens hinsichtlich ihrer Mittelwerte, jedoch nicht hinsichtlich ihrer Varianzen unterscheiden.

Die Prüfung der Frage, ob zwischen den Mittelwerten m_t zu den einzelnen Zeitpunkten Unterschiede bestehen, - d.h. ob die mittleren

Vers. Nr.	Tiergewicht in g	Gewicht d.li.NN in mg	Gewicht d.re.NN in mg	Katecholamingehalt beider NN in μ	Katecholamingehalt beider NN in μ bezogen auf 100 g Tiergew.
22	93	10,5	9,2	22,8	24,5
23	84	11,2	10,0	18,8	22,4
24	89	11,2	11,2	21,4	24,0
25	101	8,5	7,5	24,6	24,3
26	111	8,0	8,4	27,4	24,6
Arithmetisches Mittel				$\bar{x}$	23,96

Tabelle 8

Katecholamingehalt der Nebennieren 120 Minuten
nach s.c. Injektion von 10 mg Phenylbutazon
pro 100 g Rattengewicht

Vers. Nr.	Tiergewicht in g	Gewicht d.li.NN in mg	Gewicht d.re.NN in mg	Katecholamingehalt beider NN in μ	Katecholamingehalt beider NN in μ bezogen auf 100 g Tiergew.
27	113	17,5	15,5	27,0	23,9
28	76	10,0	9,6	19,0	25,0
29	85	10,0	9,0	20,6	24,2
30	96	8,5	7,5	24,8	25,8
31	90	8,5	8,0	23,2	25,7
Arithmetisches Mittel				$\bar{x}$	24,92

Tabelle 9

Katecholamingehalt der Nebennieren 150 Minuten
nach s.c. Injektion von 10 mg Phenylbutazon
pro 100 g Rattengewicht

Vers. Nr.	Tiergewicht in g	Gewicht d.li.NN in mg	Gewicht d.re.NN in mg	Katecholamin-gehalt beider NN in μ	Katecholaminge-halt beider NN in μ bezogen auf 100 g Tiergew.
32	84	10,1	9,5	26,8	31,9
33	94	10,1	8,5	28,4	30,2
34	98	11,1	8,8	26,2	26,7
35	95	8,9	8,9	27,2	28,6
36	103	10,0	9,2	28,4	27,5
Arithmetisches Mittel				$\bar{x}$	28,93

Tabelle 10

Katecholaminingehalt der Nebennieren 180 Minuten
nach s.c. Injektion von 10 mg Phenylbutazon
pro 100 g Rattengewicht

Vers. Nr.	Tiergewicht in g	Gewicht d.li.NN in mg	Gewicht d.re.NN in mg	Katecholamin-gehalt beider NN in μ	Katecholaminge-halt beider NN in μ bezogen auf 100 g Tiergew.
37	75	10,8	10,0	19,2	25,6
38	85	9,0	8,8	25,6	30,1
39	83	11,4	10,0	23,6	28,4
40	100	10,6	9,9	26,0	26,0
41	85	7,0	6,7	21,4	25,1
Arithmetisches Mittel				$\bar{x}$	27,04

Tabelle 11

Katecholaminingehalt der Nebennieren 210 Minuten
nach s.c. Injektion von 10 mg Phenylbutazon
pro 100 g Rattengewicht

Vers. Nr.	Tiergewicht in g	Gewicht d.li.NN in mg	Gewicht d.re.NN in mg	Katecholamin-gehalt beider NN in γ	Katecholaminge-halt beider NN in γ bezogen auf 100 g Tiergew.
42	78	7,6	7,4	16,2	20,7
43	100	8,1	9,9	20,4	20,4
44	89	9,2	9,8	16,4	18,4
45	90	9,1	8,6	17,2	19,1
46	90	7,8	7,7	18,2	20,2
Arithmetisches Mittel				$\bar{x}$	19,76

Tabelle 12

Katecholamingehalt der Nebennieren 240 Minuten
nach s.c. Injektion von 10 mg Phenylbutazon
pro 100 g Rattengewicht

Vers. Nr.	Tiergewicht in g	Gewicht d.li.NN in mg	Gewicht d.re.NN in mg	Katecholamin-gehalt beider NN in γ	Katecholaminge-halt beider NN in γ bezogen auf 100 g Tiergew.
47	95	8,9	9,4	16,8	17,6
48	92	10,0	9,8	21,6	23,4
49	95	11,5	11,4	19,8	19,7
50	108	12,8	11,9	19,8	18,3
51	98	10,2	10,2	21,8	22,2
Arithmetisches Mittel				$\bar{x}$	20,24

Tabelle 13

Katecholamingehalt der Nebennieren 300 Minuten
nach s.c. Injektion von 10 mg Phenylbutazon
pro 100 g Rattengewicht

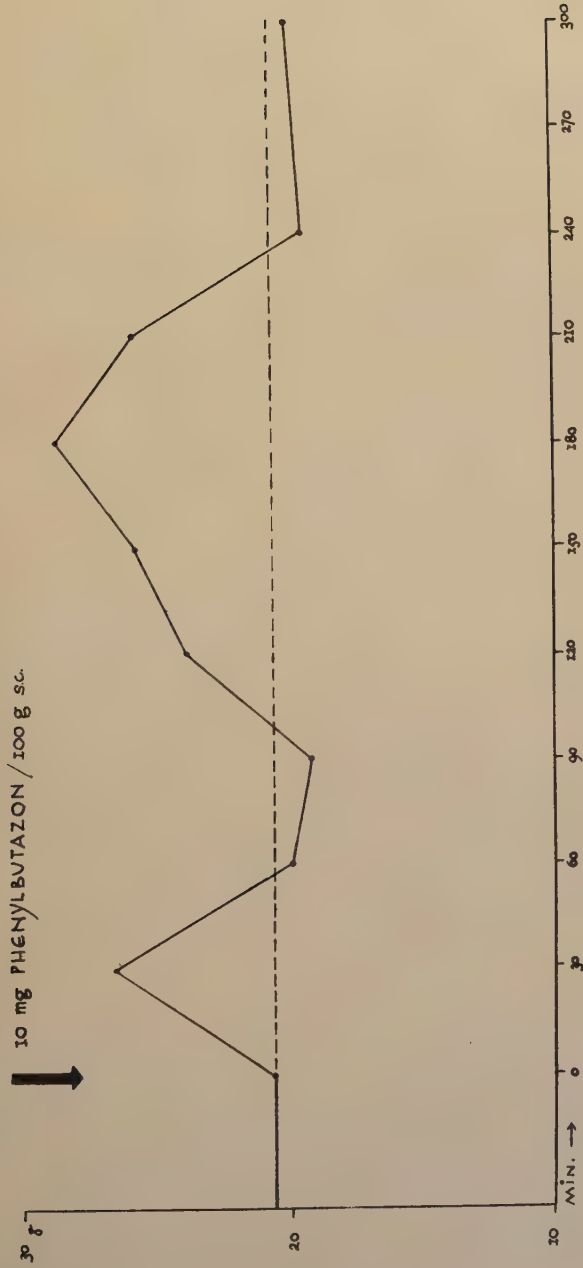


ABBILDUNG 3

KATECHOLAMINGEHALT DER NEBENNIEREN NACH PHENYLBUTAZON

Katecholamin-Ausschüttungen zu den verschiedenen Zeitpunkten sich statistisch wesentlich unterscheiden - konnte daher durch eine einfache Varianz-Analyse vorgenommen werden. Die hierbei ermittelten Varianz-Komponenten der Gesamt-Varianz sind in Tabelle 15 in der üblichen Form wiedergegeben. Die "Varianz innerhalb der Versuchsreihen" ist die oben erwähnte Schätzung der gemeinsamen Varianz σ^2 der Normalverteilungen.

Der Varianz-Quotient $F_{\text{emp.}} = 22,07$ zwischen der "Varianz zwischen den Versuchsreihen" und der "Varianz innerhalb der Versuchsreihen" mit 9 und 41 Freiheitsgraden, überschreitet weit die 0,1%-Sicherheitsgrenze der zugehörigen F-Verteilung. Es liegen somit statistisch hochgesicherte Unterschiede zwischen den mittleren Katecholamingehalten zu den verschiedenen Zeitpunkten vor.

Die Entscheidung der Frage, zwischen welchen Zeitpunkten speziell Unterschiede bestehen, trafen wir auf Grund eines von D u n c a n ²⁷ entwickelten Testes zur simultanen Prüfung mehrerer Mittelwertsdifferenzen. Das Ergebnis gibt die Tabelle 16 wieder. In dieser Tabelle steht oberhalb der Diagonalen die Änderung des Katecholamingehaltes der Nebennieren zu dem am Kopf der Spalte angegebenen Zeitpunkt gegenüber dem am Anfang der Zeile stehenden Zeitpunkt. (Es handelt sich um die Differenzen der Stichproben-Mittelwerte, d.h. um Schätzungen der tatsächlichen Änderungen.) Symmetrisch zu jedem der Werte oberhalb der Diagonalen ist unterhalb der Diagonalen angegeben, ob die betreffende Änderung des Katecholamingehaltes als statistisch wesentlich angesehen werden kann. Ist dieses der Fall, so ist unterhalb der Diagonalen die Irrtumswahrscheinlichkeit mit der diese Aussage behaftet ist, angeführt ist die Änderung statistisch nicht wesentlich von Null verschieden, so ist dieses durch einen Strich (-) vermerkt.

Diskussion

Die Ergebnisse unserer Versuche (Tabelle 15, Abbildung 3) zeigen im Gegensatz zu den nach Acetylsalicylsäure, Hydrocortison und Chloraethylbenz-methoxazon gefundenen Verhältnissen, daß nach Injektion von Phenylbutazon im gesamten erfaßten Zeitraum von 300 Minuten nach Injektion kaum eine Abnahme unter dem Normalgehalt festzustellen ist. Dagegen fällt auf, daß erhebliche Anstiege über das Normalniveau erfolgen, die

Zeitpunkt	N	$\bar{x}$	s^2	s
L	6	20,60	3,15	1,77
30'	5	26,36	4,63	2,15
60'	5	20,04	2,95	1,72
90'	5	19,30	0,63	0,79
120'	5	23,96	0,81	0,90
150'	5	24,92	0,73	0,85
180'	5	28,98	4,38	2,09
210'	5	27,04	4,53	2,13
240'	5	19,76	0,94	0,97
300'	5	20,24	6,21	2,49

Tabelle 14

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}
Innerhalb der Versuchsreihen	41	119,09	2,90	
Zwischen den Versuchsreihen	9	576,08	64,01	22,07
Gesamt-Varianz	50	695,17	13,90	

Tabelle 15

L	30'	60'	90'	120'	150'	180'	210'	240'	300'	
30'	1%	+5,76	-0,56	-1,30	+3,36	+4,32	+8,38	+6,44	-0,84	-0,36
60'	-	1%	-6,32	-7,06	-2,40	-1,44	+2,62	+0,68	-6,60	-6,12
90'	-	1%	-	-0,74	+3,92	+4,88	+8,94	+7,00	-0,28	+0,20
120'	1%	-	1%	1%	+4,66	+5,62	+9,68	+7,74	+0,46	+0,94
150'	1%	-	1%	1%	-	+0,96	+5,02	+3,08	-4,20	-3,72
180'	1%	5%	1%	1%	1%	1%	+4,06	+2,12	-5,16	-4,68
210'	1%	-	1%	1%	5%	-	-	-1,94	-9,22	-8,74
240'	-	1%	-	-	1%	1%	1%	-7,28	-6,80	-
300'	-	1%	-	1%	1%	1%	1%	1%	+0,48	-

Tabelle 16

Matrix der Mittelwertdifferenzen und ihre
statistische Irrtumswahrscheinlichkeit

statistisch zu sichern sind. Phenylbutazon ist demnach in der Lage, durch Neubildung den Katecholamingehalt des Nebennierenmarkes wesentlich zu erhöhen. Der Abfall des höchsten Wertes bei 180 Minuten von 28,98 γ auf 19,73 γ 240 Minuten nach Injektion ist mit einer Mindestmenge des in diesem Zeitraum ausgeschütteten Katecholamins gleichzusetzen, wobei unberücksichtigt bleibt, ob in diesem Zeitraum weiterhin Katecholamine in den Nebennieren neugebildet und gleichzeitig zumindest teilweise ausgeschüttet wurden. Auch ist nicht festzustellen, wieviel Katecholamine vor dem genannten Zeitpunkt bereits während der massiven Neubildung überschießend ausgeschüttet werden. Der Kurvenverlauf läßt erkennen, daß auch zwischen 30 und 90 Minuten nach Injektion mindestens 6,32 γ ausgeschüttet werden. Der Unterschied der Verhältnisse des Katecholamingehaltes nach Acetylsalicylsäure und Hydrocortison einerseits und Phenylbutazon andererseits, liegt darin, daß die Katecholaminausschüttung der beiden erst genannten Substanzen vorwiegend auf Kosten des Normaldepots erfolgt, während bei Phenylbutazon die Ausschüttung durch eine Neubildung mit nachfolgender Ausschüttung der überschüssig gebildeten Menge zustandekommt. Die in den vorliegenden Versuchen gefundenen Werte liegen nach Versuchen von S c h e u f e l e ²⁵ durchaus im Bereich der Katecholaminmengen, die im Stande sind, eine Hyaluronidasehemmung hervorzurufen. S c h e u f e l e ²⁵ stellte fest, daß 1 γ pro 100 g Tier Adrenalin und Noradrenalin, im Verlauf einer Minute injiziert, eine Hyaluronidasehemmung von maximal 52,5% bzw. 57,2% erzielen. 6 γ Adrenalin bzw. Noradrenalin, im Verlauf von 6 Minuten injiziert, ließen eine Hemmung von 36,3 bzw. 48,2% erzielen. Erst eine Menge von 0,5 γ Adrenalin und Noradrenalin pro 100 g Tier waren zu gering, um eine statistisch erfaßbare Hyaluronidasehemmung erreichen zu lassen. Da die genannten Versuche von S c h e u f e l e ²⁵ an adrenalektomierten Ratten ausgeführt wurden, bilden sie eine weitere Stütze für die Annahme einer Hyaluronidasehemmung durch die geprüften Substanzen über dem Wege der Katecholaminausschüttung.

Zusammenfassung

In Fortführung früherer Untersuchungen an der Klinik wurde der Einfluß des Phenylbutazons auf den Katecholamingehalt der Nebennieren im Rattenversuch studiert. Es konnte gezeigt werden, daß Phenylbutazon eine erhebliche Neubildung der Katecholamine in der Nebenniere zustandebringt, und daß eine Ausschüttung von Katecholaminen aus dem Abfall dieser

vermehrt gebildeten Menge auf das Ausgangsniveau zu ersehen ist. Da nach Untersuchungen anderer Autoren die Hyaluronidasehemmung durch entsprechend wirksame Substanzen an die inkretorische Funktion des Nebennierenmarkes gebunden ist, bilden die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen eine weitere Stütze für diese Ansicht. Auffallend gegenüber den Verhältnissen, wie sie z.B. bei Acetylsalicylsäure und Hydrocortison vorliegen, ist die Tatsache, daß die Katecholaminausschüttung vorwiegend auf Kosten einer Katecholaminneubildung in der Nebenniere erfolgt.

Literaturverzeichnis

- 1) Mathies, H.: Med. Klin. 52 (1957), 1676
- 2) Mathies, H.: Ärztl. Forsch. 12 (1958), I/87
- 3) Mathies, H. und Jankowski, A.: Klin. Wschr. 35 (1957), 892
- 4) Mathies, H.: Arzneim.-Forsch. 8 (1958), 233
- 5) Mathies, H.: in Vorbereitung
- 6) Mathies, H. und Werther, G. v.: im Manuskript
- 7) Mathies, H.: im Manuskript
- 8) Mathies, H.: in Vorbereitung
- 9) Jankowski, A.: Diss. München 1957
- 10) Hartmann, M.: Diss. München in Vorbereitung
- 11) Gerson, U.: Diss. München in Vorbereitung
- 12) Schlierf, G.: Diss. München in Vorbereitung
- 13) Domenjoz, R.: Arch. exper. Path. und Pharmacol. 225 (1955), 14
- 14) Schmidt, D.: Diss. München in Vorbereitung
- 15) Poulantzas, J.: Diss. München 1958
- 16) Lingnau, W.: Diss. München in Vorbereitung
- 17) Mathies, H.: Med. Mschr. 11 (1957), 791
- 18) Mathies, H.: Ztschr. f. Rheumaforsch. 17 (1958), 375
- 19) Mathies, H. und Werther, G. v.: Zsch. angew. Bäder-Klimahk. 5 (1958),
503 und 5 (1958), 582
- 20) Kuepach, M. v.: Diss. München 1957
- 21) Kaiser, I.: Diss. München 1958
- 22) Wiesmüller, J.: Diss. München in Vorbereitung
- 23) Werther, G. v.: Diss. München 1958
- 24) Brüggemann, J., Karg, H., Käppeler, O.: Vitamine u. Hormone 7 (1956), 20
- 25) Scheufele, R.: Diss. München 1958
- 26) Hökfelt, B.: Acty physiolog. scand. 25 (1951), Suppl. 92
- 27) Duncan, D.B.: Multiple Range and Multiple Tests Biometrics Vol. 11,
(1955), 1

Herrn Prof. Dr. W. Seitz danke ich für die Überlassung des Themas. Ebenso möchte ich Herrn Dr. H. Mathies für die Anregung und Unterstützung bei der Bearbeitung des Themas danken.

Für die statistische Auswertung der Versuchsergebnisse danke ich Herrn Dipl.-Math. K. Liebrich.

Bei der Firma Geigy A.G. möchte ich mich für die freundliche Überlassung eines Teiles der verwendeten Prüfsubstanz Phenylbutazon (Butazolidin) bedanken.

Am 13. April 1936 wurde ich, Irmgard Biechele, als zweites Kind des Apothekers Dr. Oskar Biechele und seiner Ehefrau Erna geb. Schildhauser in Straubing geboren.

Von 1942 bis 1945 ging ich in die Volksschule in Straubing. 1945 kam ich in die Oberrealschule in Straubing, wo ich im Sommer 1953 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1953/54 begann ich mein Medizinstudium an der Ludwig-Maximilian-Universität in München und bestand im Februar 1956 die ärztliche Vorprüfung. Seit September 1957 war ich mit der Bearbeitung meines Dissertationsthemas beschäftigt.



